

**UNIVERSIDAD DE CUENCA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE MEDICINA**

**“DETERMINACIÓN DE FACTOR REUMATOIDE, PCR Y
VSG EN CINCUENTA PACIENTES CON ARTRITIS
REUMATOIDE QUE RECIBEN TERAPIA BIOLÓGICA
EN EL HOSPITAL JOSÉ CARRASCO ARTEAGA DE LA
CIUDAD DE CUENCA.”**

Tesis previa a la obtención del título de médico

**Autores:
Vinicio Medina Zea
Juan Carlos Morales Quezada**

**Director:
Dr. Sergio Guevara Pacheco**

**Asesora:
Dra. Eulalia Freire**

**Cuenca - Ecuador
2008**

**DETERMINACIÓN DE FACTOR REUMATOIDE, PCR Y VSG EN
CINCUENTA PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE QUE RECIBEN
TERAPIA BIOLÓGICA EN EL HOSPITAL JOSE CARRASCO ARTEAGA DE
LA CIUDAD DE CUENCA**

RESUMEN

Antecedentes: La Terapia biológica aplicada a pacientes diagnosticados de Artritis Reumatoide ha demostrado tener buenos resultados paraclínicos en estudios realizados en otros países. Ejecutamos esta investigación para conocer mediante Laboratorio (PCR-VSG y FR), si dichos cambios se presentan en pacientes con AR que reciben tratamiento biológico en nuestro medio.

Métodos: Se realizó un estudio cuasiexperimental, seleccionando al azar 50 pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide sin enfermedad concomitante, que reciben tratamiento biológico en el Hospital José Carrasco de la Ciudad de Cuenca, se revisó en las Historias Clínicas los valores preterapéuticos de PCR, VSG y FR, luego se realizaron controles a partir de los 5 meses de inicio de la terapia biológica y se confrontaron resultados. El análisis incluyó Chi cuadrado, Valor p, Desvio Estándar y diferencia de medias.

Resultados: De los 50 pacientes estudiados, el PCR fue positivo en el 100% de pacientes antes y después de la Terapia biológica. Los valores de VSG fueron positivos preterapia en el 70% y post-terapia en el 40%, ($p=0.003$). El FR fue positivo en el 84% antes del tratamiento, luego del mismo el porcentaje de FR positivo fue 60%, ($p=0.008$). La media de los valores de PCR antes del tratamiento fue 12.8 ± 14.2 DE y luego del tratamiento 5.6 ± 6.5 DE ($p=0.002$) la media para la VSG preterapia fue 33.4 ± 21.3 DE y post-terapia 17.2 ± 6.7 DE ($p=0.0001$). Para el FR la media antes de la terapia fue 120.6 ± 97.9 y luego de la terapia 100.2 ± 122.3 DE ($p=0.360$).

Conclusiones: Los valores de PCR, VSG y FR de cincuenta pacientes con Artritis Reumatoide, presentaron un descenso significativo, luego de recibir tratamiento biológico en el Hospital José Carrasco Arteaga de la Ciudad de Cuenca.

Palabras Clave: Artritis Reumatoide (AR), Factor Reumatoide (FR), Velocidad de sedimentación globular (VSG), Proteína C reactiva (PCR), Terapia biológica.

SUMMARY:

Background: The biological therapy applied to patients diagnosed with Rheumatoid Arthritis has shown good results in paraclinical studies in other countries. Run to learn through this research laboratory (GSA and FR-PCR), if such changes occur in RA patients receiving treatment in our biological environment.

Methods: A study quasi randomly selected 50 patients diagnosed with Rheumatoid Arthritis without concomitant disease, biological receiving treatment at the Hospital Jose Carrasco in the city of Cuenca, was revised in the clinical history values before therapy PCR, GSA and FR, then checks were conducted from 5 months of the initiation of therapy and biological results are confronted. The analysis included Chi-square, p-value, standard deviation and mean difference.

Results: Of the 50 patients studied, the PCR was positive in 100% of patients before and after the biological therapy. The values of GSA before therapy were positive in 70% and post-therapy in 40% ($p = 0.003$). The FR was positive in 84% before treatment, then the same percentage of positive FR was 60% ($p = 0.008$). The average values of CRP before treatment was 12.8 ± 14.2 DE and after treatment 6.5 DE ± 5.6 ($p = 0.002$) average for the GSA before therapy was 33.4 ± 21.3 DE and post-therapy 17.2 ± 6.7 DE ($p = 0.0001$). For FR average before the therapy was 120.6 ± 97.9 and after therapy 100.2 ± 122.3 DE ($p = 0,360$).

Conclusions

The values of CRP, ESR and FR fifty patients with rheumatoid arthritis, showed a significant decline, after receiving biological treatment at the Hospital Jose Carrasco Arteaga in the city of Cuenca.

Key Word

Rheumatoid Arthritis (RA), rheumatoid factor (FR), erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), and biological therapy.

RESPONSABILIDAD

Yo Vinicio Medina Zea, portador de la cédula 010393264-6, y Juan Carlos Morales Quezada, portador de la cédula 010396572-9, declaramos ser los autores exclusivos de la presente investigación y que esta es original, auténtica y personal. Todos los efectos académicos y legales que se desprenden de la presente investigación, serán de nuestra exclusiva responsabilidad.

Cuenca, septiembre del 2008

Vinicio Medina Zea

Juan Carlos Morales

AGRADECIMIENTO:

Un sincero agradecimiento,
al grupo de profesionales que
colaboraron desinteresadamente
con la elaboración de esta investigación:

Dr. Sergio Guevara, Dra. Eulalia Freire,
Dr. Fernando Vintimilla, Dr. Iván Orellana C,
Dr. Nardo Vivar y Dr. César Gallegos.

Y de manera especial al conjunto
de pacientes que participaron
en este estudio.

DEDICATORIA:

Dedico este trabajo
a mi familia y
de manera especial
a mi hermana Ximena,
por ser mi fuente
de inspiración.

Vinicio Medina

DEDICATORIA:

A mi abuela, por el ejemplo de lucha;
a mis padres, por el apoyo brindado;
a mi esposa y a mi hija,
Por ser el impulso e inspiración
para seguir adelante.

JC Morales

**DETERMINACIÓN DE FACTOR REUMATOIDE, PCR Y VSG EN
CINCUENTA PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE QUE RECIBEN
TERAPIA BIOLÓGICA EN EL HOSPITAL JOSE CARRASCO ARTEAGA DE
LA CIUDAD DE CUENCA**

ÍNDICE DE CONTENIDOS

INTRODUCCIÓN.....	1 Pág.
Planteamiento del problema.....	2 Pág.
Justificación y uso de los resultados.....	3 Pág.
FUNDAMENTO TEÓRICO.....	4 Pág.
Artritis Reumatoide.....	4 Pág.
Patogénesis de la AR.....	4 Pág.
Diagnóstico de la AR.....	5 Pág.
Criterios de Clasificación.....	5 Pág.
Clasificación Funcional en la AR.....	6 Pág.
Factor Reumatoide.....	6 Pág.
Velocidad de sedimentación globular.....	6 Pág.
Proteína C Reactiva.....	7 Pág.
Tratamiento de la AR.....	7 Pág.
Terapia Biológica.....	10 Pág.
HIPÓTESIS.....	12 Pág.
OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	12 Pág.
Objetivo General.....	12 Pág.
Objetivos Específicos.....	12 Pág.
METODOLOGÍA.....	13 Pág.

Tipo de estudio y diseño general.....	12 Pág.
Variables.....	12 Pág.
Universo de estudio.....	13 Pág.
Muestra.....	13 Pág.
Criterios de inclusión.....	14 Pág.
Criterios de exclusión.....	14 Pág.
Intervención.....	14 Pág.
Procedimientos para la recolección de información.....	14 Pág.
Procedimientos para garantizar aspectos éticos.....	15 Pág.
PLAN DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.....	15 Pág.
Métodos y modelos de análisis de los datos.....	15 Pág.
Programas a utilizar para el análisis de los datos.....	15 Pág.
RESULTADOS.....	16 Pág.
Características Demográficas del grupo de estudio.....	16 Pág.
Control de PCR-VSG y FR pos-terapia biológica y confrontación con los resultados previos al tratamiento.....	20 Pág.
Tratamiento con Rituximab.....	22 Pág.
Tratamiento con Infliximab.....	23 Pág.
DISCUSIÓN.....	25 Pág.
CONCLUSIONES.....	27 Pág.
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	28 Pág.
ANEXOS.....	31 Pág.

1. INTRODUCCION

La Artritis Reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica autoinmune, crónica que afecta principalmente a las articulaciones diartrodiales, caracterizada por la hipertrofia de la membrana sinovial, destrucción osteocartilaginosa, deformidad articular y por un impacto adverso sobre la calidad de vida de los pacientes.

Esta enfermedad se presenta principalmente en mujeres, con un pico de incidencia entre la tercera y cuarta década de vida y su prevalencia ha sido estimada en 1%. La etiología de la AR es multifactorial y su expresión podría obedecer a una combinación de aspectos inmunológicos, endocrinológicos, medioambientales y genéticos.

La AR presenta manifestaciones clínicas a nivel articular caracterizadas por: artralgias, rigidez, inflamación y pudiendo llevar al desarrollo de deformidades. Así mismo se acompaña de manifestaciones extraarticulares tales como: astenia, pérdida de peso, anemia y nódulos reumatoideos. El compromiso pulmonar y cardíaco, son menos frecuentes.

El diagnóstico se establece ante la presencia de poliartritis simétrica persistente, compromiso principalmente de articulaciones de manos y pies y la exclusión de otro tipo de artropatías. La presencia de alteraciones paraclínicas, son de gran ayuda como, la elevación del Factor reumatoide, anticuerpos antipéptido citrulinado, VSG y PCR; así como la disminución de la hemoglobina. (1)

Luego del descubrimiento del ácido salicílico en 1859, se dio inicio a una serie de investigaciones de nuevas moléculas para el manejo de la artritis reumatoide (AR), pasando por los esteroides y los citostáticos hasta llegar en la actualidad a la terapia biológica, cuyas moléculas tienen mecanismos de acción más específicos en el sistema inmune, lo cual ha representado un cambio significativo en el pronóstico, calidad de vida y manejo de los pacientes con enfermedades reumatológicas. (2)

Varios estudios han demostrado que el tratamiento biológico ha conseguido buenos resultados tanto clínicos como biológicos en pacientes con Artritis Reumatoide.

En nuestro medio no se conoce con exactitud la respuesta de los pacientes sometidos a éste tipo de terapia, por lo que realizamos un estudio cuasiexperimental con cincuenta pacientes que recibieron Terapia Biológica en el Hospital José Carrasco de la ciudad de Cuenca, confrontando los valores de PCR-VSG y FR previos y los posteriores a la administración de Infliximab y Rituximab. Se realizó el análisis según variables de tiempo, lugar, persona. Estadística nominal: frecuencia, Chi cuadrado, significación

estadística (valor p). Estadística ordinal: mediana, rangos. Estadística de intervalo y proporción: promedio, desviación estándar. Para valorar FR, VSG y PCR antes y después del tratamiento también se utilizó la diferencia de medias.

Se concluye que en cincuenta pacientes con AR se produjo un descenso significativo de los valores de PCR-VSG y FR, luego de recibir tratamiento biológico.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica autoinmune crónica que afecta principalmente a las articulaciones que tienen movimiento; su causa es desconocida, afecta con mayor frecuencia a pacientes de sexo femenino, entre la tercera y cuarta década de vida aunque puede aparecer en cualquier edad.

La progresión de la enfermedad va produciendo una degeneración de los cartílagos y un debilitamiento en los tendones, lo cual produce intenso dolor y una reducción progresiva de la movilidad. La evolución de la Artritis Reumatoide puede ir, desde sólo un proceso oligoarticular de breve duración y con lesiones articulares mínimas, hasta una poliartritis progresiva que evoluciona hasta deformar de manera importante las articulaciones.

La AR afecta al individuo a nivel cognitivo, emocional y comportamental desde el momento en que recibe el diagnóstico. La incapacidad funcional, es un factor importante en el estudio de la artritis reumatoide, pues esta enfermedad implica deformidad, dolor y pérdida de funciones de la vida diaria que pueden afectar en mayor o menor medida el desplazamiento, el cuidado personal, el trabajo y otras actividades básicas.

Quienes padecen esta enfermedad deben someterse a tratamientos médicos que implican cambios significativos en la rutina diaria, dieta y ejercicio físico, de acuerdo con el grado de discapacidad; el paciente se ve obligado a reevaluar y reacomodar parcial o totalmente su cotidianidad, lo que puede afectar severamente a su calidad de vida. En ocasiones, incluso, el individuo no está en capacidad de mantener su empleo (la incapacidad laboral entre los 5 y 10 años desde el inicio de la enfermedad en diferentes

países es del 43 al 50%); en muchos casos no vuelve a trabajar o cuando lo hace se encuentra con que debe ocupar un puesto de menor responsabilidad.

Por todo lo descrito se asume que la artritis reumatoide, es una enfermedad multisistémica, en donde cambios en una parte, puede producir cambios en otra y viceversa. El incremento en la severidad de los síntomas de la enfermedad (cambio biológico) puede producir incrementos en la ansiedad, depresión y desesperanza (cambios psicológicos), y decrementos en la habilidad para trabajar o realizar las tareas domésticas (cambios sociales) pueden incrementar el dolor y la incapacidad.

El impacto que esta patología produce sobre la calidad de vida de los pacientes que la padecen, es alto, por lo que alcanzar un buen manejo terapéutico es una meta de la Reumatología actual. Se han utilizado con el tiempo varios fármacos buscando la mejoría del paciente, entre ellos Anti inflamatorios no esteroideos, corticoides, citostáticos y en la actualidad la terapia biológica, ha dado luces de esperanza a médicos y pacientes, en la lucha contra la Artritis Reumatoide. (3).

Estos fármacos anti-TNF suponen una expectativa importante en el tratamiento de la AR, pero es importante conocer el marco de utilización de estos, ya que además de encarecer de manera considerable el tratamiento, la experiencia en cuanto a efectividad no ha sido estudiada a profundidad (4). La Terapia biológica representa una nueva alternativa en la artritis reumatoide, sin embargo en nuestro medio no se han realizado estudios que valoren la eficacia de éstas nuevas opciones, por lo que se desconoce si realmente la Terapia Biológica nos brinda buenos resultados en el manejo de la Artritis Reumatoide. (5)

3. JUSTIFICACIÓN Y USO DE LOS RESULTADOS

Los valores de Factor Reumatoide (FR), Velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR), son pruebas de laboratorio que se han utilizado como complemento del Diagnóstico y monitorización de tratamiento, en pacientes con Artritis Reumatoide (AR). Se ha constatado en varios estudios que la Terapia Biológica produce buenos resultados tanto clínicos como paraclínicos al ser utilizada en pacientes que padecen esta enfermedad.

Nuestro estudio busca conocer si se presenta una disminución de los valores de FR-VSG y PCR, luego de recibir tratamiento biológico en nuestra ciudad para evaluar si el mismo, es una ventaja para los pacientes de nuestro medio.

Con la determinación antes señalada se conocerá la utilidad de la Terapia Biológica como alternativa en la Artritis Reumatoide, debido a que los reactantes de fase aguda y el FR presentan fluctuaciones de acuerdo a la evolución de la enfermedad tanto así que pueden presentar cifras muy altas cuando estas cursan con mayor inflamación y pueden presentarse incluso cifras normales cuando la enfermedad está controlada.

Difundir en las áreas de Reumatología de los centros de Salud de la ciudad, mediante folletos informativos y charlas, los resultados de la investigación, facilitará tanto a Médicos como a pacientes sobre decisiones a seguir a la hora de tomar una conducta terapéutica.

Así mismo, creemos conveniente publicar los resultados arrojados por este estudio en las revistas médicas de nuestro país.

4. FUNDAMENTO TEÓRICO

ARTRITIS REUMATOIDE

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune crónica, que afecta casi al 1% de la población. Es una inflamación de etiología desconocida caracterizada por una poliartritis crónica que puede conducir a una destrucción osteocartilaginosa, hipertrofia de la membrana sinovial y deformidad articular, causando incapacidad permanente (6) (7). Investigadores han encontrado una gran predisposición genética vinculada con el sistema HLA-DRw4 y según los trabajos de Stanstny y cols, se discute la participación de otros apoyando la hipótesis del epítotope compartido (8).

Patogénesis

La característica histopatológica de la enfermedad consiste en un infiltrado mononuclear de la membrana sinovial, rico en linfocitos T CD4 y en menor grado, de linfocitos B. Estos últimos son responsables de la síntesis de autoanticuerpos (factor reumatoide, antiptéptidos citrulinados cíclicos). En la artritis reumatoide existiría una respuesta

autoinmune contra un péptido o péptidos artritogénico, el cual, presentado en el contexto de molécula HLA y en individuos susceptibles, desencadenaría una respuesta inflamatoria crónica. En la AR existe un desequilibrio entre citoquinas proinflamatorias e inflamatorias, siendo el exceso de las primeras, el responsable de la actividad y cronicidad de la enfermedad (9).

Una de las características de la AR es la presencia de autoanticuerpos en la circulación, los cuales pueden contribuir de manera directa a la respuesta inflamatoria. Se han involucrado tanto mecanismos humorales como celulares en los sucesos que inician y perpetúan la patogénesis y desarrollo de la enfermedad como también su curso a futuro. La presencia de autoanticuerpos de diversas especificidades en el suero de pacientes, refleja la participación de procesos autoinmunes humorales. Su curso altamente variable e impredecible, es una de las razones para la búsqueda de factores pronósticos que se ha dado durante los últimos años, así como el hecho de prevenir sus complicaciones en dicha enfermedad (10) (11).

Diagnóstico

La AR es una enfermedad que se diagnostica por un conjunto de criterios clínicos y no existe un marcador específico como en otras enfermedades crónicas tales como la diabetes mellitus, hepatitis, etc. Existen criterios que no son de clasificación sino de diagnóstico y nos permiten diferenciar la AR de otras enfermedades reumáticas como la osteoartritis, las espondiloartropatías seronegativas u otras enfermedades del tejido conectivo, pero no son útiles para diferenciar la AR de poliartritis autolimitadas, como por ejemplo las de origen viral. Por lo tanto la población de pacientes que cumplen criterios clínicos de AR suele ser sumamente heterogénea y se necesitarían otros marcadores para poder diferenciar estos grupos (12).

Criterios de Clasificación

El diagnóstico se puede apoyar en los siete criterios de clasificación de AR del Colegio Americano de Reumatología (CAR); artritis de tres o más articulaciones, artritis bilateral y simétrica, artritis de articulaciones de manos, Rigidez Articular Matutina (RAM) de duración mayor a 1 hora, presencia de nódulos reumatoides, factor reumatoide positivo y cambios radiológicos típicos. Se acepta que el paciente que cursa con AR si cursa por lo menos con cuatro de los siete criterios, los mismos deben estar por lo menos durante 6 semanas.

Clasificación del Estado funcional en la AR

La AR también produce un impacto negativo sobre la calidad de vida de los pacientes por lo que el Colegio Americano de Reumatología ha revisado una clasificación del estado funcional en la Artritis Reumatoide, en donde; se considera Clase I: El paciente es absolutamente capaz de realizar, todas las actividades habituales de la vida diaria (cuidado personal, profesión, entretenimiento). Clase II: El paciente es capaz de realizar las actividades cotidianas de cuidado personal y profesionales, pero está limitado de realizar las actividades de entrenamiento. Clase III: El paciente es capaz de realizar las actividades usuales de cuidado personal, pero está limitado en las actividades profesionales y de entretenimiento. Clase IV: El paciente tiene limitada su capacidad para realizar las capacidades usuales de su cuidado personal, profesionales y de entrenamiento. (13,14)

Factor Reumatoide

Como se mencionó con anterioridad, en el suero de los pacientes que padecen de AR están presentes autoanticuerpos, siendo el más conocido el factor reumatoide (FR), autoanticuerpo dirigido contra la fracción constante de las inmunoglobulinas IgG (15), el cual a más de ser el más conocido también es el más utilizado en el diagnóstico de la AR, incluso siendo el único marcador serológico incluido en los criterios de clasificación del American College of Rheumatology (16). Al determinar el FR se mide la presencia y nivel de la IgM específica contra las inmunoglobulinas IgG anormales, producidas por los linfocitos de la membrana sinovial, de las articulaciones de personas afectadas por la Artritis Reumatoide (17). En las personas sanas el FR es positivo en el 5% de los individuos, y por encima de los 65 años en alrededor del 20% (18). Esta prueba no sólo se ha utilizado en el diagnóstico, ya que diversos trabajos han demostrado que la presencia de factor reumatoide tiene también valor en el pronóstico de la enfermedad.

Velocidad de Sedimentación Globular

La velocidad de sedimentación globular, también conocida como "velocidad en la sangre" o velocidad de eritrosedimentación, es una prueba inespecífica, o lo que es lo mismo, una prueba no concluyente ni definitiva de ninguna enfermedad o lesión determinada. Se solicita como apoyo al diagnóstico de procesos inflamatorios, neoplásicos, e infecciosos. No obstante, esta prueba puede usarse para averiguar

enfermedades no sospechadas, usándose en la valoración rutinaria y en la evolución de la enfermedad, pudiendo controlar el resultado del tratamiento.

El American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis (ACRSRA) recomienda la realización de recuento leucocitario, factor reumatoideo eritrosedimentación o proteína C reactiva, como así estudios de función renal y hepática. (19).

Proteína C Reactiva

La PCR es también es un miembro de la clase de reactantes de fase aguda y su valor se eleva dramáticamente durante los procesos inflamatorios que ocurren en el organismo. Este incremento se debe a un aumento en la concentración plasmática de IL-6, que es producida por macrófagos, células endoteliales y linfocitos T, como también lo hacen los adipocitos. Se piensa que colabore en el complemento ligándose a células extrañas y dañadas, y que realce la fagocitosis hecha por macrófagos, quienes expresan un receptor para PCR. También se cree que desempeña un papel importante en la inmunidad innata, como un sistema de defensa temprano contra infecciones. Además se ha demostrado que sus niveles se incrementan en los episodios agudos coronarios (síndromes coronarios agudos), significando un mal pronóstico tanto a corto como a largo plazo.

Los niveles de PCR reflejan los cambios en la actividad inflamatoria de manera más rápida que la VSG, por lo que probablemente la PCR es una buena prueba para evaluar fases tempranas de inflamación. Sin embargo, la VSG toma solo una hora para efectuarse y es simple técnicamente, mientras que la determinación de PCR tiene mayor complejidad técnica. La VSG puede resultar elevada aun en ausencia de patología, puede aumentar con la edad, la presencia de anemia y en general en la mujer es mas elevada que en el varón. (20)

Tratamiento de la AR

Tras la fase aguda se debe mantener un programa de fisioterapia, incorporando progresivamente ejercicios. Para evitar apoyos innecesarios o incorrectos es aconsejable el empleo de plantillas, bastones o muletas, así como dispositivos de autoayuda para las actividades diarias de higiene, calzado, etc., que faciliten una mejor independencia y calidad de vida. En general, la farmacoterapia de la artritis reumatoide (AR) incluye antiinflamatorios no esteroides (AINES) para el control del dolor, el uso selectivo de

dosis bajas por vía oral o intraarticular de glucocorticoides, y, la iniciación temprana de antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME).

La principal meta en el tratamiento de la AR es obtener la remisión completa (ausencia de inflamación) con el fin de prevenir el daño articular progresivo. Esto rara vez ocurre, en especial en la población de alto riesgo, donde se presenta desde el principio una enfermedad poliarticular, persistentemente activa y factor reumatoide positivo.

La probabilidad de desarrollar erosiones de la superficie articular con el correspondiente daño y pérdida de la función articular durante los primeros dos años de la enfermedad es de 70%.

Antiinflamatorios no Esteroides: Los AINES, los salicilatos o los inhibidores de la ciclooxigenasa 2, se aplican en el inicio de la AR para reducir el dolor y la tumefacción de las articulaciones. Debido a que no alteran la evolución de la enfermedad, no deben administrarse solos. Los pacientes con AR tienen un riesgo doble de sufrir complicaciones más graves como consecuencia de la ingesta de AINES. Debe controlarse la aparición de síntomas gastrointestinales que oscilan desde gastritis a la úlcera preferentemente gástrica. Son aún más susceptibles pacientes con edad avanzada e historia previa de epigastralgia o de úlcera péptica. Por todo esto, se aconseja la toma de un protector gástrico. Los AINES también poseen efectos secundarios sobre riñón, hígado, sangre y sistema nervioso.

Glucocorticoides: Los glucocorticoides se han empleado ampliamente en la AR, administrados en dosis equivalentes inferiores a los 10 mg de prednisona diarios son altamente eficaces para el alivio de los síntomas de la AR y pueden retrasar la lesión articular. Deben usarse dosis mínimas debido al riesgo elevado de efectos colaterales como osteoporosis, cataratas, síntomas cushingoides e hiperglucemia. El American College of Rheumatology (ACR) recomienda que los pacientes tratados con glucocorticoides reciban 1500 mg de calcio y de 400 a 800 UI de vitamina D diarios. Los glucocorticoides son útiles en las primeras etapas de la AR, bien solos, o asociados a AINES cuando estos no son eficaces en el control de la enfermedad. El deflazacort es un nuevo compuesto de prednisolona, con efectos antiinflamatorios similares a los de la prednisona. Sin embargo esta última es la recomendada para el tratamiento de la AR. La inyección intraarticular o en partes blandas de glucocorticoides puede estar indicada

ocasionalmente; generalmente cuando hay una sola articulación que provoca una discapacidad importante. (21)

Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad: Los FARME deben ser considerados para todos los pacientes con AR. Los medicamentos más usados son el metotrexato, la hidroxicloroquina, sulfasalazina, leflunomida, infliximab y el etanercept. En general, la primera elección recae sobre la sulfasalazina o la hidroxicloroquina pero en los casos más graves el tratamiento de primera línea es el metotrexato o una terapia combinada. El metotrexato es un antagonista del ácido fólico. Administrado a dosis bajas, 7.5-25 mg semanales por vía oral o parenteral, es generalmente bien tolerado. Se sabe que el metotrexato actúa a nivel celular sobre las citocinas, sugiriendo que además de antiinflamatorio posee acción inmunosupresora, por lo tanto, exige frecuentes controles clínicos y bioquímicos para descartar posibles efectos secundarios.

La cloroquina e hidroxicloroquina son antipalúdicos que inhiben la liberación de prostaglandinas y enzimas lisosomales, además de la proliferación linfocítica y producción de inmunoglobulinas, probablemente vía bloqueo de interleuquina I y la modificación del procesamiento de antígenos por las moléculas HLA II alterando el PH lisosomal. La dosis aconsejable es de 250mg/día de cloroquina y 200-400 mg/día de hidroxicloroquina. Aunque no es frecuente, su principal efecto secundario es la toxicidad retiniana, la cual obliga a controles oftalmológicos seriados.

La leflunomida es un inhibidor de una enzima intracelular necesaria para la síntesis de novo de las pirimidinas por los linfocitos activados, con lo cual retrasa la progresión radiológica de la lesión articular. Además se comprobó que previene la aparición de lesiones en el 80% de los pacientes durante un lapso de 2 años.

FARME Modernos (Medicamentos Biológicos): En la actualidad, han aparecido fármacos con mecanismos de acción nuevos; los antagonistas del factor de necrosis tumoral y la anakinra. Los antagonistas del factor de necrosis tumoral disminuyen los niveles de TNF-alfa, los cuales se hallan aumentados en el líquido sinovial de los pacientes con AR. El etanercept es una proteína de fusión soluble del receptor de TNF, alivia los síntomas con mayor rapidez, aproximadamente en dos semanas.

La Food and Drug administration (FDA) aprobó el tratamiento con rituximab, un anticuerpo de un receptor de superficie de las células B (anticuerpo del receptor de interleucina 6). El rituximab alivia los síntomas por más tiempo en pacientes con AR

moderada a severa tratados previamente. La anakinra, un antagonista del receptor de interleucina I recombinante, es muy efectiva cuando se administra sola o en combinación con metotrexato.

TERAPIA BIOLÓGICA

Los avances en la inmunología y la biología molecular, permiten encontrar medios terapéuticos para interferir en los mecanismos etiopatogénicos de la Artritis Reumatoide a través del uso de diversos agentes biológicos naturales y/o formas recombinantes de los mismos. (22)

La artritis reumatoide (AR) constituye uno de los modelos más estudiados en el plano de la terapia biológica en la actualidad, y se han encontrado diversas propuestas en dependencia del blanco terapéutico.

En la actualidad parece obtenerse el mejor beneficio clínico alterando el balance de las citokinas ya que existe una relación entre diversas enfermedades y los patrones de citokina que producen los linfocitos T cooperadores (Th), que como sabemos, se clasifican en TH1 (productores de interleucina-2 e interferón gamma) y TH2 (productores de interleucinas. Estas poblaciones linfocitarias pueden regular sus actividades entre ellas en un proceso dinámico, por lo que está demostrado que en la AR predomina la presencia de citokinas TH1 o proinflamatorias, que inducen y mantienen la activación de macrófagos con producción de interleucina-1, factor de necrosis tumoral alfa (TNF), por lo que sería razonable que desplazar el balance de citokinas hacia el área de citokinas antiinflamatorias (TH2) provocaría mejoría clínica de los pacientes (23).

Respecto al Receptor específico del antígeno sobre el linfocito T (RCT) como blanco terapéutico deben considerarse el uso de anticuerpos monoclonales anti-RCT y la vacunación usando idiotipos del RCT. En este sentido, a pesar de que en algunos animales los estudios sobre la expansión clonal de células T infiltrantes en la membrana sinovial han demostrado una respuesta oligoclonal de la población linfocitaria T, en humanos no han resultado exitosos los intentos de aislar clones de células T autorreactivas específicas para la AR, y en ocasiones se ha propuesto la existencia de poblaciones policlonales de células T sinoviales, por lo que el éxito terapéutico dependerá de definir estas poblaciones de células T artritogénicas.

Los AcM anti TNF alfa constituyen la aplicación práctica más exitosa en la inmunoterapia en AR, y se han usado en ensayos clínicos en dosis desde 1-10 mg/kg endovenoso reportándose notable mejoría. El TNF alfa es una monokina devastadora de cartílago, observándose niveles elevados en líquido y membrana sinovial. El bloqueo de TNF alfa como el Infliximab conduce a importantes disminuciones de la producción de citokinas proinflamatorias, (IL-1, IL-6, IL-8). La escasa duración de los efectos del tratamiento en relación con la aparición de anticuerpos anti-idiotipos y la posibilidad del desarrollo de nuevos autoanticuerpos, sumado al alto costo de producción de los AcM, ha condicionado a evaluar la posibilidad de inhibir farmacológicamente la producción del TNF alfa, y se ha comprobado que la transcripción del gen que codifica para esta monokina podría ser inhibida por agentes antioxidantes (N acetilcisteína), inhibidores de la fosfodiesterasa (pentoxifilina, teofilina) y algunos fármacos (sales de oro, cloroquina, ciclosporina A, glucocorticoides) de uso habitual en la AR.

Rituximab es un anticuerpo quimérico monoclonal que reacciona con el CD20 en la superficie de los linfocitos B. Las regiones variables del anticuerpo monoclonal de ratón contra CD 20 humano fueron genéticamente fusionadas a las regiones constantes de humano, cadena liviana IgG1 y k.15 Entonces, el anticuerpo Rituximab es mucho menos ‘extraño’ en un huésped humano de lo que sería un monoclonal murino original, no obstante, se une al CD20 humano con alta afinidad. El CD20 sólo se encuentra en el linaje de la célula B, expresado temprano en el desarrollo de la etapa pre B y persistiendo hasta las etapas finales de diferenciación a células plasmáticas; está presente en altos niveles y no es internalizado por los anticuerpos. (24)

En un estudio realizado en el Centro Reumatológico Strusberg, Córdoba, se estudiaron 45 pacientes diagnosticados de Artritis Reumatoide en tratamiento con Infliximab durante 3 años en el mismo se observó un descenso significativo en los valores de VSG ($p= 0.004$) y PCR ($p= 0.02$) luego de iniciado el tratamiento con Infliximab . (25)

En España se ejecutó un estudio similar en donde tras tres infusiones de Infliximab se observó una importante y significativa mejoría clínica y biológica (VSG, PCR) en pacientes con AR. (26)

Otro estudio retrospectivo observacional que incluía a pacientes diagnosticados y tratados de artritis reumatoide (AR) por el servicio de reumatología del Hospital

Universitario Carlos Haya, desde enero de 2001 hasta marzo de 2003 indicaba resultados similares, al inicio del tratamiento la mediana de VSG era 25 mm/h y para el PCR 19.45 y en la semana 70 de tratamiento con Infliximab los valores eran 15.5 y 7 respectivamente. (27)

Una reducción de FR basal de 369UI a 59UI, en el segundo mes de tratamiento, se produjo al administrar Rituximab a 21 pacientes con AR refractaria, en el Servicio de Reumatología del Hospital Lapeyronie, en Montpellier, Francia. (28)

El grado de efectividad de Rituximab en términos de los criterios del Colegio Americano de Reumatología parecía ser comparable a lo que fue reportado en los ensayos con anti-TNF, lo que da fe de una efectividad importante en la modificación del curso de la AR, los niveles de FR disminuyen, aunque los niveles totales de inmunoglobulinas, en general, permanecen relativamente constantes. Por lo tanto, parte de la eficacia terapéutica podría estar en la reducción de los anticuerpos (29).

5. HIPÓTESIS

La Terapia Biológica aplicada en pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide, produce disminución de los valores de Factor Reumatoide (FR), Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) y Proteína C Reactiva (VSG).

6. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

6.1. GENERAL:

Identificar si existen cambios en los valores PCR, VSG y PCR en pacientes con Artritis Reumatoide luego de recibir terapia biológica.

6.2. ESPECIFICOS:

6.2.1. Determinar los valores de Factor Reumatoide, VSG y PCR en pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide de acuerdo a variables de tiempo (tiempo de enfermedad y tratamiento), lugar (residencia) y persona (sexo, edad, ocupación).

6.2.2. Determinar los valores del Factor Reumatoide, PCR y VSG en pacientes con diagnostico de AR.

6.2.3. Comparar los valores del FR, VSG y PCR en pacientes con AR previos y después de recibir terapia biológica.

7. METODOLOGÍA

7.1. Tipo de estudio y diseño general: Se realizó una investigación cuantitativa de tipo cuasiexperimental.

7.2. Variables: (ver matriz de operacionalización de las variables en **Anexo 1**)

- Factor Reumatoide
- VSG
- PCR
- Tiempo de enfermedad
- Tiempo de Tratamiento
- Edad
- Sexo
- Residencia
- Ocupación

7.3. Universo de estudio: El universo de estudio lo conforman los 80 pacientes diagnosticados de Artritis Reumatoide que reciben Terapia biológica en el Hospital José Carrasco Arteaga de la ciudad de Cuenca, que cumplen los criterios de inclusión.

7.4. Muestra: Se seleccionó al azar 50 pacientes, mediante muestreo aleatorio simple haciendo uso de la tabla de números aleatorios.

El tamaño de la muestra se calculó con las siguientes restricciones.

- Error alfa (α) del 0.05
- Nivel de confianza de 95% (IC 95%)
- Error beta (β) de 0.2 (20%)
- Potencia estadística de 0.8 (80%)
- Desenlace adverso del grupo, sin intervención (antes), de 80%. Según bibliografía especializada el 80% de pacientes con AR cursa con elevación de los valores de VSG.
- Desenlace adverso del grupo intervenido (después), de 40%. Según literatura consultada la terapia biológica ha logrado reducir valores de VSG hasta en el 40% de pacientes. (30).

- Estimación de pérdidas del 15%.
- Con la ayuda del Software estadístico Epidat® V3.1 en español para Windows®, el tamaño de la muestra fue calculada en 47 pacientes. Decidimos trabajar con 50 pacientes.

7.4.1. Criterios de inclusión:

- Pacientes diagnosticados de Artritis Reumatoide.
- Pacientes con AR que reciben Terapia biológica por un tiempo no inferior a tres meses.
- En la ficha médica de dichos pacientes deben constar datos de filiación, clase funcional y los valores de VSG, PCR y FR previos a la terapia biológica.

7.4.2. Criterios de exclusión

- Suspensión del tratamiento
- Pacientes diagnosticados de Lupus Eritematoso Sistémico (L.E.S.)
- Pacientes que cursen enfermedad concomitante.

7.5. Intervención: Los pacientes que formaron parte del presente estudio, reciben Terapia Biológica en el Hospital José Carrasco Arteaga de la ciudad de Cuenca, bajo la responsabilidad de la “Comisión de Fármacos Biológicos” de dicha institución. Los fármacos utilizados fueron Rituximab (n=36) a dosis de 2gr en infusión, e Infliximab (n= 14) a dosis de 400 mg.

7.6. Procedimientos para la recolección de los datos: La recolección de los datos se realizó mediante un formulario (**Anexo 2**) la misma tuvo lugar en dos tiempos:

7.6.1. Se obtuvieron datos de laboratorio (valores de FR, PCR y VSG), de filiación y clase funcional, de las fichas médicas de los pacientes, previos a la recepción de la Terapia Biológica

7.6.2. A partir de los resultados arrojados de un análisis de sangre donde se determinaron PCR, VSG y FR, en dichos pacientes, pero luego de haber recibido Terapia biológica por un tiempo no inferior a los 3 meses.

Para la realización de dichas pruebas fueron necesarias muestras de sangre pertenecientes de los pacientes sometidos al estudio, las mismas fueron enviadas a un laboratorio para el respectivo análisis.

Instrumentos: Instrumental para toma de muestras de sangre para análisis bioquímico (torniquete, aguja, cámara de vacutainer, tubo de ensayo) e instrumental y reactivos de laboratorio necesario para la determinación del Factor Reumatoide, PCR y VSG.

7.7. Procedimientos para garantizar aspectos éticos: El estudio se realizó en sujetos humanos, por lo que fue necesario la elaboración de un Consentimiento informado (**Anexo 3**) el mismo que fue presentado y aprobado por la Comisión de Ética de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca, con el objetivo de dar a conocer cuales serán los procedimientos a seguir para la recolección de los datos en dichos sujetos, indicando cuales son los beneficios, riesgos y alternativas:

- Beneficios: los pacientes que participaron dentro del estudio podrán conocer si la Terapia Biológica produce cambios en el curso de su enfermedad.
- Riesgos: el estudio realizado tuvo el riesgo propio y mínimo que se puede dar, al tomar una muestra de sangre, por lo que se adjuntó al consentimiento informado por escrito, el procedimiento para la toma de muestras sanguíneas (**Anexo 4**)
- Alternativas: los pacientes pudieron elegir si desean o no participar dentro del estudio, ya que este no es obligatorio.

También se indicó que los datos y resultados obtenidos durante esta investigación serán utilizados exclusivamente para este estudio, respetando su privacidad y confidencialidad.

8. PLAN DE ANALISIS DE LOS RESULTADOS

8.1. Métodos y modelos de análisis de los datos: Análisis de variables de tiempo, lugar, persona. Estadística nominal: Frecuencia, Chi cuadrado, Significación estadística (valor p). Estadística ordinal: mediana, rangos. Estadística de intervalo y proporción: promedio, desviación estándar. Para valorar FR, VSG y PCR antes y después del tratamiento, se utilizó la diferencia de medias.

8.2. Programas a utilizar para el análisis de los datos: Los datos fueron tabulados en el Software SPSS v 16.0.

9. RESULTADOS

Cuadro N°1.

FRECUENCIA DE CINCUENTA PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE SEGUN GRUPOS DE EDAD QUE RECIBEN TERAPIA BIOLOGICA EN EL HOSPITAL JOSE CARRASCO ARTEAGA DE LA CIUDAD DE CUENCA

Edad	Número	Porcentaje
< 30 años	1	2.0
31 - 40 años	13	26.0
41 - 50 años	12	24.0
51 - 60 años	18	36.0
> 60 años	6	12.0
Total	50	100.0

Fuente: Formularios de recolección de datos

Elaboración: Los autores

De los 50 pacientes con artritis reumatoide estudiados, el 36% (n=18) se encontraron en el grupo de edad de 51-60 años, el 24% (n=12) en el grupo de edad de 41-50 años, y el 26% (n=13) en el grupo de 31-40 años. La media fue de 48.12años, el mínimo 24 años, el máximo 65 años con una desviación estándar de 10.26.

Cuadro N°2.

FRECUENCIA DE CINCUENTA PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE SEGUN SEXO, ATENDIDOS EN EL HOSPITAL JOSE CARRASCO ARTEAGA DE LA CIUDAD DE CUENCA

Sexo	Número	Porcentaje
Masculino	5	10.0
Femenino	45	90.0
Total	50	100.0

Fuente: Formularios de recolección de datos

Elaboración: Los autores

De los 50 pacientes con artritis reumatoide estudiados, la gran mayoría, el 90% (n=45) son mujeres.

Cuadro N°3.

**FRECUENCIA DE CINCUENTA PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE
SEGUN OCUPACIÓN, ATENDIDOS EN EL HOSPITAL JOSE CARRASCO
ARTEAGA DE LA CIUDAD DE CUENCA**

Ocupación	Número	Porcentaje
COMERCIANTE	2	4.0
EMPLEADO/A	10	20.0
FISIOTERAPEUTA	1	2.0
JUBILADO	5	10.0
MEDICO	2	4.0
ARTESANA	2	4.0
PROFESOR/A	3	6.0
PSICÓLOGA	1	2.0
QQDD	21	42.0
RELIGIOSA	2	4.0
SECRETARIA	1	2.0
Total	50	100.0

Fuente: Formularios de recolección de datos

Elaboración: Los autores

De los 50 pacientes con artritis reumatoide estudiados, la gran mayoría, el 42% (n=21) se dedican a los quehaceres domésticos.

Cuadro N°4.
FRECUENCIA DE CINCUENTA PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE
SEGUN TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD, ATENDIDOS EN
EL HOSPITAL JOSE CARRASCO ARTEAGA DE LA CIUDAD DE CUENCA

Tiempo de Evolución en Años	Número	Porcentaje
1 - 5 años	20	40.0
6 - 10 años	19	38.0
11 - 15 años	5	10.0
16 - 20 años	4	8.0
> 21 años	2	4.0
Total	50	100.0

Fuente: Formularios de recolección de datos

Elaboración: Los autores

De los 50 de pacientes con artritis reumatoide estudiados, el 40% (n=20) tienen un tiempo de evolución entre 1 – 5 años, y el 38% (n=19) entre 6 – 10 años. La media fue de 8.08 años, el mínimo 1 año, el máximo 33 años con una desviación estándar de 6.477.

Cuadro N°5.
FRECUENCIA DE CINCUENTA PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE
SEGUN TIEMPO DE TRATAMIENTO EN MESES, ATENDIDOS EN EL
HOSPITAL JOSE CARRASCO ARTEAGA DE LA CIUDAD DE CUENCA

Tiempo de Tratamiento en meses	Número	Porcentaje
< 6 meses	26	52.0
7 - 10 meses	13	26.0
11 - 14 meses	8	16.0
15 - 18 meses	2	4.0
> 19 meses	1	2.0
Total	50	100.0

Fuente: Formularios de recolección de datos

Elaboración: Los autores

De los 50 pacientes con artritis reumatoide estudiados, el 52% (n=26) tienen un tiempo de tratamiento menor a 6 meses, y el 26% (n=13) entre 7 – 10 meses. La media fue de 8.38 meses, el mínimo 5 meses, el máximo 36 meses con una desviación estándar de 5.123.

Cuadro N°6.

FRECUENCIA DE CINCUENTA PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE SEGUN RESIDENCIA, ATENDIDOS EN EL HOSPITAL JOSE CARRASCO ARTEAGA DE LA CIUDAD DE CUENCA

Residencia	Número	Porcentaje
AZOGUES	7	14.0
CAÑAR	1	2.0
CARIAMANGA	1	2.0
CUENCA	36	72.0
GUACHAPALA	1	2.0
LOJA	2	4.0
PIÑAS	1	2.0
SIGSIG	1	2.0
Total	50	100.0

Fuente: Formularios de recolección de datos

Elaboración: Los autores

De los 50 pacientes con artritis reumatoide estudiados, el 72% (n=36) residen en Cuenca.

Cuadro N°7.

FRECUENCIA DE CINCUENTA PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE QUE RECIBIERON TRATAMIENTO BIOLOGICO, ATENDIDOS EN EL HOSPITAL JOSE CARRASCO ARTEAGA DE LA CIUDAD DE CUENCA

Fármaco	Número	Porcentaje
RITUXIMAB	36	72.0
INFLIXIMAB	14	28.0
Total	50	100.0

Fuente: Formularios de recolección de datos

Elaboración: Los autores

De los 50 de pacientes con artritis reumatoide estudiados, el 72% (n=36) recibieron Rituximab y el 28% (n=14) recibieron Infliximab.

Cuadro N° 8.

DISTRIBUCION DE CINCUENTA PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE QUE RECIBIERON TRATAMIENTO BIOLOGICO SEGUN DETERMINACION DEL FACTOR REUMATOIDE, ATENDIDOS EN EL HOSPITAL JOSE CARRASCO ARTEAGA DE LA CIUDAD DE CUENCA

FR	Antes N = 50	Después N = 50	Valor P
Positivo	42 (84%)	30 (60%)	0,008
Negativo	8 (16%)	20 (40%)	

Fuente: Formularios de recolección de datos

Elaboración: Los Autores

De los cincuenta pacientes estudiados, el 84% tuvo FR positivo antes de recibir Terapia biológica, luego de la misma el porcentaje de FR positivo fue 60%. La asociación de estas variables fue significativa, $p=0.008$

Cuadro N° 9

DISTRIBUCIÓN DE CINCUENTA PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE QUE RECIBIERON TRATAMIENTO BIOLÓGICO SEGÚN DETERMINACIÓN DE LA VELOCIDAD DE SEDIMENTACION GLOBULAR, ATENDIDOS EN EL HOSPITAL JOSÉ CARRASCO ARTEAGA DE LA CIUDAD DE CUENCA

VSG	Antes N = 50	Después N = 50	Valor P
Positivo	35 (70%)	20 (40%)	0,003
Negativo	15 (30%)	30 (60%)	

Fuente: Formularios de recolección de datos

Elaboración: Los Autores

Los valores de VSG fueron positivos en el 70% de los pacientes antes del tratamiento y luego del mismo, el 40% presentó VSG positivo, la asociación de estas variables fue significativa, $p=0.003$.

Cuadro N° 10
DIFERENCIA DE MEDIAS DE LOS VALORES DE PCR, VSG Y FR DE
CINCUENTA PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE ANTES Y
DESPUES DE RECIBIR TRATAMIENTO BIOLÓGICO EN EL HOSPITAL
JOSÉ CARRASCO ARTEAGA DE LA CIUDAD DE CUENCA

Laboratorio	Antes N = 50	Después N = 50	Valor P
PCR (mg/dl)			
X ± DE	12,8 ± 14,2	5,6 ± 6,5	0,002
Mín - máx	0,9 – 54,0	1,0 – 36,0	
VSG (mm/hora)			
X ± DE	33,4 ± 21,3	17,2 ± 6,7	0,0001
Mín - máx	6 – 88	6 – 32	
FR (UI/ml)			
X ± DE	120,6 ± 97,9	100,2 ± 122,3	0,360
Mín - máx	1,8 – 461,3	9 – 590	

Fuente: Formularios de recolección de datos

Elaboración: Los Autores

La media de los valores de PCR antes del tratamiento fue 12.8 ± 14.2 DE y luego del tratamiento 5.6 ± 6.5 DE ($p = 0.002$) la media para la VSG preterapia fue 33.4 ± 21.3 DE y post-terapia 17.2 ± 6.7 DE ($p = 0.0001$). Para el FR la media antes de la terapia fue 120.6 ± 97.9 y luego de la terapia 100.2 ± 122.3 DE ($p = 0.360$).

Cuadro N° 11
DISTRIBUCIÓN DE TREINTA Y SEIS PACIENTES CON ARTRITIS
REUMATOIDE QUE RECIBIERON RITUXIMAB SEGÚN DETERMINACIÓN
DEL FACTOR REUMATOIDE, ATENDIDOS EN EL HOSPITAL JOSÉ
CARRASCO ARTEAGA DE LA CIUDAD DE CUENCA

FR	Antes N = 36	Después N = 36	Valor P
Positivo	30 (83%)	20 (55%)	0,011
Negativo	6 (17%)	16 (45%)	

Fuente: Formularios de recolección de datos
Elaboración: Los Autores

De los treinta y seis pacientes que recibieron Rituximab, el 83% tuvo FR positivo antes de recibir Terapia biológica, luego de la misma el porcentaje de FR positivo disminuyó a 55%. La asociación de estas variables fue significativa, $p= 0.011$

Cuadro N° 12
DISTRIBUCIÓN DE TREINTA Y SEIS PACIENTES CON ARTRITIS
REUMATOIDE QUE RECIBIERON RITUXIMAB SEGÚN DETERMINACIÓN
DE VSG, ATENDIDOS EN EL HOSPITAL JOSÉ CARRASCO ARTEAGA DE
LA CIUDAD DE CUENCA

VSG	Antes N = 36	Después N = 36	Valor P
Positivo	25 (69%)	13 (36%)	0,005
Negativo	11 (31%)	23 (64%)	

Fuente: Formularios de recolección de datos
Elaboración: Los Autores

De los treinta y seis pacientes que recibieron Rituximab, el 69% tuvo VSG positivo pre Terapia biológica, el porcentaje de VSG positivo disminuyó a 36% post-terapia. La asociación de estas variables fue significativa, $p= 0.005$

Cuadro N° 13
DIFERENCIA DE MEDIAS DE LOS VALORES DE PCR, VSG Y FR DE TREINTA Y SEIS PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE ANTES Y DESPUES DE RECIBIR RITUXIMAB EN EL HOSPITAL JOSÉ CARRASCO ARTEAGA DE LA CIUDAD DE CUENCA

Laboratorio	Antes N = 36	Después N = 36	Valor P
PCR (mg/dl)			
X ± DE	11,7 ± 12,8	5,48 ± 6,7	0,011
Mín - máx	0,9 – 49,0	1,01 – 36,0	
VSG (mm/hora)			
X ± DE	33,6 ± 22,9	17,2 ± 6,2	0,0001
Mín - máx	6,0 – 88,0	7,0 – 32,0	
FR (UI/ml)			
X ± DE	103,7 ± 77,1	84,1 ± 100,0	0,355
Mín - máx	1,8 – 302,5	9,0 – 339,0	

Fuente: Formularios de recolección de datos

Elaboración: Los Autores

La media de los valores de PCR antes del tratamiento con Rituximab fue 11.7 ± 12.8 DE y luego del tratamiento 5.48 ± 6.7 DE ($p = 0.011$) la media para la VSG preterapia fue 33.6 ± 22.9 DE y post-terapia 17.2 ± 6.2 DE ($p = 0.0001$). Para el FR la media antes de la terapia fue 103.7 ± 77.1 y luego de la terapia 84.1 ± 100.0 DE ($p = 0.355$).

Cuadro N° 14
DISTRIBUCIÓN DE CATORCE PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE QUE RECIBIERON INFliximab SEGÚN DETERMINACIÓN DEL FACTOR REUMATOIDE, ATENDIDOS EN EL HOSPITAL JOSÉ CARRASCO ARTEAGA DE LA CIUDAD DE CUENCA

FR	Antes N = 14	Después N = 14	Valor P
Positivo	2 (14%)	4 (29%)	0,357
Negativo	12 (86%)	10 (71%)	

Fuente: Formulario de recolección de datos

Elaboración: Los autores.

De los catorce pacientes que recibieron Infliximab, el 14% tuvo FR positivo antes de recibir Terapia biológica, luego de la misma el porcentaje de FR positivo aumentó a 29%. La asociación de estas variables no fue significativa, $p= 0.357$

Cuadro N° 15
DISTRIBUCIÓN DE CATORCE PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE QUE RECIBIERON INFLIXIMAB SEGÚN DETERMINACIÓN DE VSG, ATENDIDOS EN EL HOSPITAL JOSÉ CARRASCO ARTEAGA DE LA CIUDAD DE CUENCA

VSG	Antes N = 14	Después N = 14	Valor P
Positivo	10 (71%)	7 (50%)	0,246
Negativo	4 (29%)	7 (50%)	

Fuente: Formulario de recolección de datos
Elaboración: Los autores

De los catorce pacientes que recibieron Infliximab, el 71% tuvo VSG positivo pre Terapia biológica, el porcentaje de VSG positivo disminuyó a 50% post-terapia. La asociación de estas variables no fue significativa, $p= 0.246$

Cuadro N° 16
DIFERENCIA DE MEDIAS DE LOS VALORES DE PCR, VSG Y FR DE CATORCE PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE ANTES Y DESPUES DE RECIBIR INFLIXIMAB EN EL HOSPITAL JOSÉ CARRASCO ARTEAGA DE LA CIUDAD DE CUENCA

Laboratorio	Antes N = 14	Después N = 14	Valor P
PCR (mg/dl)			
X ± DE	15,5 ± 17,7	6,17 ± 6,13	0,074
Mín - máx	1,2 – 54,0	1,22 – 20,56	
VSG (mm/hora)			
X ± DE	33,1 ± 17,1	17,2 ± 8,2	0,004
Mín - máx	6,0 – 62,0	6,0 – 32,0	
FR (UI/ml)			
X ± DE	163,9 ± 131,6	141,5 ± 164,1	0,694
Mín - máx	1,8 – 461,3	9,6 – 590,0	

Fuente: Formulario de recolección de datos
Elaboración: Los autores

La media de los valores de PCR antes del tratamiento con Infliximab fue 15.5 ± 17.7 DE y luego del tratamiento 6.17 ± 6.13 DE ($p= 0.074$) la media para la VSG preterapia fue 33.1 ± 17.1 DE y post-terapia 17.2 ± 8.2 DE ($p= 0,004$). Para el FR la media antes de la terapia fue 163.9 ± 131.6 y luego de la terapia 141.5 ± 164.1 DE ($p= 0.694$).

10. DISCUSION

Con los avances en el conocimiento en biología molecular, inmunología, bioquímica y genética, a finales de la década de los 90 la investigación en Artritis reumatoide se centra en el linfocito T y sus moduladores, y surgen los medicamentos denominados “Biológicos”, cuyo principal mecanismo es bloquear la acción del factor de necrosis tumoral (TNF) para controlar la actividad de la enfermedad como el etanercept (proteína de fusión anti TNF α), infliximab (anticuerpo monoclonal quimérico anti TNF α) y adalimumab (anticuerpo monoclonal humanizado anti TNF α), cuyos estudios multicéntricos, demuestran que tienen un buen nivel de eficacia en el control de la actividad de la enfermedad, con resultados variables, presentando mejoría hasta en el 60% de los pacientes, aumentando la eficacia cuando se asocia metotrexate, llegando hasta el 70 % de los casos.

En el presente estudio se valoró la utilización de Terapia Biológica; Rituximab (n=36) e Infliximab (n=14), en 50 pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide, en el Hospital José Carrasco Arteaga de la ciudad de Cuenca, con una muestra cuya edad media fue de 48.12años, el 90% fueron mujeres, en su gran mayoría residentes en esta misma ciudad. Siendo las características anteriores similares a las de estudios realizados en otros países.

Al confrontar los resultados del PCR, VSG y FR previos al tratamiento, al de los obtenidos luego de haber iniciado el mismo, el porcentaje de pacientes con valores positivos disminuyeron significativamente para VSG ($p= 0.008$) y FR($p= 0.003$), a excepción del PCR donde el 100% de los pacientes presentaron PCR positivo antes y después del tratamiento. Al realizar como parte del análisis, la diferencia de medias indicó un descenso significativo, tanto del PCR ($p= 0.002$) como de la VSG ($p=$

0.0001), sin embargo esto no ocurrió con el Factor Reumatoide, donde no se encontró diferencia significativa.

Se interpretaría con esto que los valores de PCR a pesar de mantenerse positivos en todos los pacientes pre y post-terapia, las cifras de éste disminuyeron considerablemente después del tratamiento y que el FR a pesar de que se encontró positivo en un menor porcentaje de pacientes, dichos valores presentaron cifras cuantitativas altas.

El Rituximab demostró producir disminución de los valores de VSG ($p= 0.0001$) y PCR ($p= 0.011$), mientras que el Infliximab causó este efecto, sólo sobre los valores de VSG ($p= 0.004$). Obteniendo así mejores resultados con el primer fármaco en mención.

El estudio realizado en el Centro Reumatológico Strusberg, Córdoba, donde se estudiaron 45 pacientes diagnosticados de Artritis Reumatoide en tratamiento con Infliximab durante 3 años, en el mismo se observó un descenso significativo en los valores de VSG ($p= 0.004$) y PCR ($p= 0.02$) luego de iniciado el tratamiento con Infliximab. (31) En nuestro estudio, a diferencia del anterior, el tratamiento con infliximab produjo una disminución significativa sólo de los valores de VSG ($p= 0.004$).

Otro estudio, realizado en el Servicio de Reumatología del Hospital Lapeyronie, en Montpellier en Francia, demostró una reducción de FR ($p= 0.001$), VSG ($p= 0.02$) y PCR ($p= 0.04$), en el segundo mes de tratamiento, al administrar Rituximab a 21 pacientes con AR refractaria, (32). En, nuestra investigación los resultados fueron análogos, en donde luego de la administración de Rituximab se produjo una disminución del PCR ($p= 0.011$) y VSG ($p= 0.0001$).

La Terapia Biológica como hemos observado si produce disminución de las cifras del PCR, VSG y FR tanto en estudios realizados en otros países, como en esta investigación, donde se han observado resultados similares, con algunas diferencias dependiendo del fármaco utilizado, sin embargo, globalmente el tratamiento biológico como tal, parece ser una buena alternativa para el manejo de la Artritis Reumatoide.

11. CONCLUSIONES

- Los valores de Proteína C Reactiva, Velocidad de sedimentación globular y Factor reumatoide disminuyeron significativamente, en cincuenta pacientes con Artritis Reumatoide, luego de recibir Terapia Biológica (Rituximab e Infliximab) en el “Hospital José Carrasco Arteaga” de la Ciudad de Cuenca.
- Con el uso del Rituximab se presentó una mayor disminución de los valores de PCR, VSG y FR.
- Se debería realizar estudios en los que se relacione la clínica con el laboratorio, en pacientes con AR sometidos a Terapia biológica.

12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Molina, J. Reumatología. Sexta edición. Medellín. Corporación para Investigaciones Biológicas. 2005. Págs.: Sexta Edición.147-148.
2. Guzmán, R. y col. Tratando la artritis Reumatoide. *Rev. Inm.* Vol. 2 (2): 2-28. 2006
3. Vinacia et al. Autoeficacia, desesperanza aprendida, incapacidad y artritis reumatoide. *Int J Clin Health Psychol.* Vol 5. (1): 129-142. 2005
4. Ruano, R. Infliximab en Artritis Reumatoide. *Rev. Farm. Hosp.* Vol. 29. (2): Págs.: 113-118.2006
5. Pérez, C. y col. Eficacia del rituximab en la artritis reumatoide refractaria a los anti-TNF alfa. *Rev. Reumatol. Chile* Vol. 22. (3): Págs.:84-115. 2006.
6. Zavala, N. Programa de actualización continua para el médico general. Cuarta Edición. Santiago. Dr. Scope. 2005. Tomo 6. Págs.: 5-7.
7. Minor, MA. and Brown, JD. Exercise maintenance of persons with arthritis after participation in a class experience. *Health Educ Q* 1993; 20: 83-95.
8. Toledano, G. Artritis Reumatoide. *Rev. Cub. de Reumatol.* Vol. 4, (2): Pág. 13. 2002.
9. Guzmán, R. et al. Tratando la artritis Reumatoide. *Rev. Inm.* Vol. 2 (2): 2-28. 2006
10. Hueber, W. UtzPJ, Robinson, WH. Autoantibodies en early arthritis: advances in diagnosis and prognostication. *ClinExp Rheum* 2003; 21(s31): 59-64.
11. Villegas, G. Anticuerpos anti-péptido citrulinado en el diagnóstico de Artritis Reumatoide. *Rev. Méd. Hosp. Nac. Niños (Costa Rica).* Vol.38, (1-2): p.12-15. 2003 ISSN 1017-8546.
12. Ávila L, Londoño J. Características Epidemiológicas de la Artritis Reumatoide. *Rev. Col. reumatol.* Vol. 11 (3): Pág. 202-203. 2004.
13. Hakalamoh, R. Nienimen, T. The ARA 1987 revised criteria select patients with clinical Rheumatoid Arthritis from a population based cohort of subjects with chronic rheumatic disease registered for drug reimbursement. *J Rheumatol* 1993; 20: Págs.1674-1678.
14. Arnett FC, Bloch DA, Mc Shane D. The ARA 1987 revised criteria for the classification of the rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.*1988; 31: Pags. 315-324.
15. Hernández P, Reumatología. Primera edición. Caracas. Editorial Elcaj. 2006. Págs.:122-128

16. Hernández L, Laboratorio Clínico. Cuarta edición. Santiago. Editorial Universal. 2003. Vol.2. Págs. 489-502
17. Martinez P. Factor Reumatoideo y Anti-CCP en el diagnostico temprano de la Artritis Reumatoide. *Rev. Med.* V.24 (2): Págs.: 15-18. 2000.
18. Farreras R, Medicina Interna. Décimo cuarta edición. Madrid. Editorial Elsevier. 2000. Vol. 1. Págs.: 1162-1163
19. Rindfleisch, J. Muller, D. *American Family Physician.* Vol 72 (6):1037 , 2005
20. Hernández, A. Reactantes de Fase Aguda. *Rev. Esp. Reumatol.*; Vol. 30. (5): Pág.187-189. 2003.
21. Correia, C. Tratamiento de la AR. *Revista de Postg. de la VIa Cáted. Medicina.* Vol 1. (173): Pág. 7-9. 2007
22. David AF. Biological therapies: a novel approach to the treatment of autoimmune disease. *Am J Med* 1995;99:82-8
23. Gómez, R. Carmona, L. Rodríguez, Valverde, V. Mola, EM. Montero MD. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk. *Arthritis Rheum*; Vol. 48 (7): Págs. 21-22. 2003.
24. Guzmán, R. et al. Tratando la artritis Reumatoide. *Rev. Inm.* Vol. 2 (2): 2-28. 2006
25. Strusberg, Ingrid, Bertoli, Ana M., De Pizzolato, Ruth C *et al.* Uso de infliximab en pacientes de un centro reumatológico. *Medicina (B. Aires)* , Vol.65, (1), p.24-30. 2005 ISSN 0025-7680.
26. Hernández, A. et al. Reactantes de Fase Aguda. *Rev. Esp. Reumatol.*; Vol. 30. (5): Pág.187-189. 2003.
27. Ruano, R. et al. Infliximab en Artritis Reumatoide. *Rev. Farm. Hosp.* Vol. 29. (2): Págs.: 113-118.2006.
28. Pérez, C. y col. et. al. Eficacia del rituximab en la artritis reumatoide refractaria a los anti-TNF alfa. *Rev. Reumatol. Chile* Vol. 22. (3): Págs.:84-115. 2006.
29. Guzmán, R. et al. Tratando la artritis Reumatoide. *Rev. Inm.* Vol. 2 (2): 2-28. 2006
30. Ruano, R. et al. Infliximab en Artritis Reumatoide. *Rev. Farm. Hosp.* Vol. 29. (2): Págs.: 113-118.2006.
31. Ruano, R. et al. Infliximab en Artritis Reumatoide. *Rev. Farm. Hosp.* Vol. 29. (2): Págs.: 113-118.2006

- 32.** Pérez, C. y col. et. al. Eficacia del rituximab en la artritis reumatoide refractaria a los anti-TNF alfa. *Rev. Reumatol. Chile* Vol. 22. (3): Págs.:84-115. 2006.

13. ANEXOS

ANEXO 1

DEFINICIÓN Y OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES:

Variable	Definición	Dimensión	Indicadores	Escalas
Factor Reumatoide	Autoanticuerpos dirigidos contra la porción terminal de la región constante de la cadena pesada de la IgG.	Autoanticuerpos caracterizados por su capacidad de reaccionar con determinantes antigénicos presentes en la porción Fc de la molécula de IgG.	Se realizara mediante nefelometría y se expresará mediante Unidades Internacionales	Positivo (>20 UI/ml) Negativo (<20 UI/ml)
VSG	Velocidad a la que sedimenta la sangre	Velocidad a la que los hematíes sedimentan. (Volumen sobre tiempo)	Se realizará con coagulación por el método de Westergren expresada en Mm por hora	Cuantitativo · Hombres: Positivo > 12 mm/h. · Mujeres > 20 mm/h.
PCR (Proteína C reactiva.)	Proteína en la sangre que indica inflamación aguda.	Expresa un aumento en la concentración plasmática de IL-6. (Peso sobre volumen)	Se realizara mediante nefelometría y se expresará mediante Mg /dl	Cuantitativo Positivo (>0.5mg/dl) Negativo (<0.5 mg/dl)
Tiempo de enfermedad	Tiempo desde el diagnostico hasta la fecha del estudio	Tiempo	Meses	Cuantitativa continua

Tiempo de Tratamiento	Tiempo desde el inicio de la Terapia Biológica hasta la toma de la muestra.	Tiempo	Meses	Cuantitativa continua
Edad	Tiempo que transcurre desde el nacimiento hasta el momento de referencia.	Tiempo	Años	Cuantitativa continua
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina	Género	Fenotipo	Cualitativa nominal: Masculino Femenino
Residencia	Sitio geográfico donde vive una persona actualmente.	Lugar	Nombre de Ciudad donde vive el paciente.	Nominal
Ocupación	Cargo, oficio, profesión o labor en la que ocupa el tiempo	Empírica Científica	*Basado en la experiencia. *Basado en la ciencia	Nominal



ANEXO 2.
UNIVERSIDAD DE CUENCA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE MEDICINA

FORMULARIO PARA LA RECOLECCION DE DATOS

**DETERMINACIÓN DE FACTOR REUMATOIDE, PCR Y VSG EN
CINCUENTA PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE QUE RECIBEN
TERAPIA BIOLOGICA EN EL HOSPITAL JOSE CARRASCO ARTEAGA DE
LA CIUDAD DE CUENCA**

1. Datos de filiación

Apellidos y nombres:

Sexo:

Edad:

Ocupación:

Residencia:

Tiempo de evolución de la enfermedad:

Tiempo de Tratamiento:

2. Datos de Laboratorio antes del tratamiento:

FR:

PCR:

VSG:.....

3. Datos de Laboratorio luego del tratamiento:

FR:

PCR:

VSG:.....

ANEXO 3

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Vinicio Medina Zea, Juan Carlos Morales, estudiantes que cursan el año de Internado Rotativo de la Escuela de Medicina de la Universidad de Cuenca, realizamos un estudio en base a la realización de tomas de muestras de sangre, en los cuales determinaremos valores del Factor Reumatoide (FR), Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) y Proteína C Reactiva; en pacientes con diagnóstico Artritis Reumatoide, para lo cual necesitamos la colaboración voluntaria de personas que han sido diagnosticadas con dicha enfermedad y que actualmente están recibiendo Terapia Biológica; estas pruebas no tendrán costo alguno para los pacientes que se encuentren en el estudio, ya que la inversión correrá a cargo del equipo de investigación. Al mismo tiempo informamos a ud que el presente estudio tendrá el carácter de confidencial, es decir los datos obtenidos, no podrán ser revelados para beneficios personales de terceros, y al mismo tiempo se respetará la libertad, autonomía y confidencialidad de los datos obtenidos.

Nos hemos planteado este estudio, debido a que buscamos una evidencia sobre los beneficios del tratamiento biológico en pacientes con Artritis Reumatoide, frente a las manifestaciones paraclínicas inflamatorias de dicha enfermedad, ayudando de esta manera a los pacientes para decidir entre la Terapia Biológica u otra opción terapéutica; además hemos constatado que en nuestra Provincia, no existen investigaciones que hayan arrojado datos sobre seguimiento de pruebas de laboratorio en pacientes que reciben Terapia Biológica, en la Artritis Reumatoide.

Las pruebas de Laboratorio requeridas para el estudio no presentan ningún riesgo para el paciente que se encuentra investigado, ya que se trata de la obtención de una muestra sanguínea rutinaria en un tubo de ensayo; la cual se realizara con materiales estériles y descartables.

A continuación informamos el procedimiento a realizarse para cumplir el objetivo propuesto.

- 1) Se seleccionarán 50 pacientes que hayan sido diagnosticados de Artritis Reumatoide, y que estén recibiendo Terapia Biológica, se los incluirá en una base de datos.
- 2) Se revisarán las fichas médicas anteriores al inicio de la Terapia biológica, tomando en cuenta específicamente los valores del FR, PCR y VSG.

- 3) Se los tomará una muestra de sangre (anexo a este documento se encuentra el procedimiento para la toma de dicha muestra) y se las enviará a un laboratorio químico para determinar el Factor Reumatoide; VSG y PCR.
- 4) Se analizarán los resultados de dichas pruebas y se las comparará con los datos obtenidos antes del tratamiento.
- 5) Los datos y resultados obtenidos durante esta investigación serán utilizados exclusivamente para este estudio, respetando su privacidad.
- 6) Una vez culminado el estudio, sus resultados serán dados a conocer a los participantes, pacientes de la investigación, y a los profesionales especialistas en Reumatología de la ciudad de Cuenca para la implementación de las recomendaciones que se pudieran dar en beneficio de la comunidad.

Yo, _____, luego de haberme informado sobre el estudio a realizarse, acepto formar parte de esta investigación.

.....

Firma

ANEXO 4

PROCEDIMIENTO PARA LA TOMA DE MUESTRAS DE SANGRE

1. Antes de comenzar el procedimiento de toma de muestras el investigador o coordinador deberá presentarle al Personal de laboratorio el documento de consentimiento informado firmado en todas sus partes.
2. La venopunción se hará solamente en las venas periferales de las extremidades superiores.
3. El Personal de Laboratorio hará un máximo de tres intentos para obtener las muestras de sangre.
4. Las muestras de sangre se van a tomar de acuerdo al protocolo provisto por el investigador.
5. No se permitirá tomar muestras adicionales a las mencionadas en el protocolo y/o en el documento de consentimiento informado.
6. A los participantes de estudio no se le pueden sacar más de 3ml/kg en un período de 24 horas si el único propósito es investigación clínica (no hay beneficio para el participante).
7. A los participantes de estudio no se le puede sacar más de 5ml/ kg en un período de 30 días si el único propósito es investigación clínica (no hay beneficio para el participante).
8. Si el investigador requiere sacar sangre en exceso de estas cantidades, él/ella debe proveer una justificación detallada y debe describir cuales van a ser las medidas de seguridad para proteger al participante de cualquier riesgo potencial.
9. Cuando el investigador necesite sacarle a un participante una cantidad considerable de muestras, este debe proveerle al Personal de Laboratorio una

lista de prioridad la cual va a establecer el orden en el cual las muestras deben ser tomadas en caso de que haya problemas para tomar las mismas.

10. La toma de muestras se va a detener inmediatamente el participante experimente un síncope o requiera que el procedimiento se detenga y el investigador será notificado.
11. Si el participante se muestra sintomático durante y luego de la toma de muestras, se le informará al investigador del estudio y se procederá a observar al participante por 15-30 minutos o hasta que los síntomas hayan desaparecido. Los signos vitales se van a tomar cada 15 minutos hasta que los mismos se asemejen a los signos vitales que el participante presentó antes del procedimiento de toma de muestra.
12. Si el participante no logra reestablecer sus signos vitales normales el investigador será responsable de evaluar al participante y de ser necesario referirlo a una Sala de Emergencias para que reciba el tratamiento adecuado para estabilizarlo.